

Sekundární selhání biologické léčby – hlavní výzva pro biobetters

Secondary failure of biological treatment – a major challenge for biobetters

Navštívili jsme 15. ročník monotematického symposia zaměřeného na pokroky v léčbě Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy Biologická léčba IBD 2022. Konalo se 23. září 2022 v Backstage Hotel Prague.

Možnosti dalšího postupu při sekundárním selhání biologické léčby

Zahraniční přednášející prof. Sebastian Zeissig z Universitätsklinikum Carl Gustav Carus z Technische Universität Dresden úvodem symposia zrekapituloval, že již z původních registračních studií inhibitorů TNF α adalimumabu a infliximabu bylo zřejmé, že jejich užívání bude prováděno jak primární neodpovídavostí, tak sekundární ztrátou odpovědi. Stručně shrnul, že např. s infliximabem ve studii ACCENT-I dosáhlo po indukci odpovědi cca 60 % pacientů s Crohnovou nemocí a polovina z nich v průběhu jednoho roku odpověď ztratila. Ten samý trend byl pozorován i u adalimumabu. U nových biologických léků s jiným mechanismem účinku, tedy u vedolizumabu a ustekinumabu, je průběh podle slov prof. Zeissiga poněkud odlišný. Na léčbu sice primárně také neodpoví zdaleka všichni pacienti – ale pokud už odpoví, v průběhu udržovací léčby u nich ke ztrátě odpovědi dochází v mnohem nižší míře, než je tomu v případě anti-TNF α léčby.

Na druhé straně připomněl výsledky přímé srovnávací head-to-head studie SEAVUE s ustekinumabem oproti adalimumabu. V žádném okamžiku ročního sledování nebyl pozorován signifikantní rozdíl mezi počtem pacientů v klinické remisi užívajících jeden, nebo druhý lék – křivky se prakticky kopírovaly a křížily. Z pacientů, kteří dosáhli kli-

nické odpovědi v 16. týdnu, si ji po roce udrželo 78 % s adalimumabem a 88,6 % s ustekinumabem.

Ve studii VARSITY proběhlo zase přímé srovnání vedolizumabu s adalimumabem v léčbě ulcerózní kolitidy. Vedolizumab byl sice celkově účinnější, ale poměr pacientů se sekundární ztrátou odpovědi i její dynamika byly u obou léků podobné – během jednoho roku sledování přišlo v obou ramenech o odpověď asi 20 % pacientů.

Podle prof. Zeissiga se nabízí otázka, zda sekundární ztráta odpovědi anti-TNF α léků nebyla na základě registračních studií spíše nadhodnocována a zda není situace v klinické praxi poněkud jiná. V této souvislosti jmenoval dvě německé prospektivní studie. V RUN-CD bylo sledováno 657 pacientů s Crohnovou nemocí a projevilo se v ní, co již ukázala studie SEAVUE. K sekundární ztrátě odpovědi došlo shodně u cca 20 % pacientů užívajících adalimumab i vedolizumab, úbytek pacientů s infliximabem (podávaným intravenózně) byl podle očekávání vyšší. Ve druhé prospektivní studii z reálné německé klinické praxe VEDOIBD bylo zařazeno 292 účastníků s IBD. Při léčbě vedolizumabem si po roce udrželo odpověď cca 90 % z těch, kteří odpověděli na indukci, s adalimumabem i infliximabem méně, ale přesto asi až 80 % (shodně pro oba léky).

Prof. Zeissig zdůraznil, že sekundární ztráta odpovědi se týká i malých molekul. Např. třetina pacientů, kteří ve

studii U-ACHIEVE s inhibitorem Janusovy kinázy JAK1 upadacitinibem dosáhli klinické odpovědi nebo klinické remise v 8. týdnu, ji do 52. týdne zase ztratila.

Klinické úvahy o managementu sekundární ztráty odpovědi

Prof. Zeissig zrekapituloval, že rozhodnutí o dalším postupu by mělo předcházet několik úvah:

- Jsou symptomy skutečně důsledkem zánětu, nebo jsou zaviněny např. strikturami?
- Je probíhající aktivní zánět důsledkem IBD, nebo např. infekce?
- Jsou údobní sérové koncentrace léku dostatečné?
- Je ztráta odpovědi imunitně podmíněná, nebo ne?

Podle odpovědí zejména na poslední dvě otázky nabídl několik možných klinických scénářů (tab. 1).

Scénář 1: Pozitivní protilátky proti léku a nízké sérové koncentrace léku

Jedná se o selhání v důsledku imunogenicity, které ale nemusí být podle prof. Zeissiga vždy důvodem pro switch na lék s jiným mechanismem účinku. Jak dokázal Ben-Horin již v roce 2017, vždy je možnost přidat k anti-TNF α imunomodulátory – metotrexát nebo azathioprin. U mnoha pacientů poté následuje rychlý pokles protilátek proti léku a spolu s tím

Tab. 1. Reaktivní terapeutický monitoring léku.

Tab. 1. Reactive therapeutic drug monitoring.

	Pozitivní protilátky proti léku	Negativní protilátky proti léku
údolní sérové koncentrace nízké	Selhání v důsledku imunogenicity -> přejít na lék z jiné třídy nebo -> přejít na lék z téže třídy + přidat imunomodulátor	Ztráta léku v zanícené sliznici -> je potřeba více léku -> zkrácení intervalu podávání ± navýšení dávky
údolní sérové koncentrace dobré	opakovat přechodné protilátky?	Lék je podáván v dostatečné míře, ale s nedostatečným účinkem -> přejít na lék z jiné třídy

Zdroj: přednáška prof. S. Zeissiga (upraveno podle Afif, Am J Gastroenterol 2010)

dostatečně stoupá sérová koncentrace léčiva.

Za důležitou označil prof. Zeissig Roblinovu studii publikovanou v časopise Gut v roce 2020. Pacienti, kteří selhali na jednom anti-TNF α léku, byli randomizováni k podání jiného léku téže třídy (konkrétně po selhání infliximabu dostávali adalimumab a naopak) – buď v monoterapii, nebo v kombinaci s azathioprinem. Ukázalo se, že pacienti, kteří z důvodu imunogenicity selhali na jednom anti-TNF α léku, ztratí během 2 let odpověď i na druhém, pokud je podáván v monoterapii (po 24 měsících zůstávalo na léčbě jen 20 % osob). Pokud se k druhému anti-TNF α léku přidal azathioprin, bylo i po 2 letech léčeno stále 80 % pacientů.

Jak zdůraznil prof. Zeissig, data pocházejí z doby, kdy ještě nebyl k dispozici subkutánní infliximab CT-P13 SC, o kterém se hovoří jako o možném „biologicky lepším“ biobetter. Ve studii 1.6 pacienti užívající infliximab CT-P13 SC měli nižší produkci neutralizačních protilátek oproti těm s intravenózní formou podávání (3 vs. 29 % ve 30. týdnu a 6 vs. 14 % v 54. týdnu). Pravděpodobně je to podle prof. Zeissiga v případě subkutánního infliximabu důsledkem dosahování setrvale vyšších sérových koncentrací léku bez kolísání hladin a bez poklesu pod terapeutickou hranici 5 μ g/ml. Navíc pro dosažení trvale vyšších sérových koncentrací není třeba subkutánní infliximab CT-P13 SC kombinovat s imunomodulátorem – azathio-

prinem, 6-merkaptopurinem nebo metotrexátem, jak ukázala *post hoc* analýza studie 1.6.

Rozdíly mezi subkutánním infliximabem v monoterapii, nebo v kombinaci s imunomodulátorem nebyly ani v účinnosti.

Za velmi slibné označil prof. Zeissig i postupně přibývajících data o tom, že infliximab CT-P13 SC lze podat i řadě pacientů, kteří v minulosti zaznamenali systémovou alergickou reakci při intravenózním podávání – byť to podle něj může napoprvé znít trochu bláznivě. Nicméně on sám má na svém drážďanském pracovišti již 10 takových pacientů – všichni při podávání subkutánního infliximabu obnovili svou předchozí léčebnou odpověď a u žádného nenastala systémová alergická reakce, pouze lokální v místě vpichu.

Scénář 2: Sérové koncentrace léku a nízké a negativní protilátky proti léku

Podle prof. Zeissiga není vhodné v tomto případě přecházet k léku s jiným mechanismem účinku, ale je třeba intenzifikovat stávající léčbu, protože, jak lapidárně dodal, „příliš mnoho zánětu = příliš málo léku“.

Určité nejasnosti zprvu panovaly ohledně toho, zda jednotná dávka subkutánního infliximabu CT-P13 SC 120 mg každé 2 týdny (popřípadě navýšená na 240 mg každé 2 týdny) bude dostatečná i u pacientů, kteří k jejímu užívání přejdou z intenzifikovaného intravenózního

režimu. Odpověď dala podle prof. Zeissiga studie REMSWITCH, do níž bylo zařazeno 130 pacientů s různým stupněm intenzifikace intravenózní léčby; 44 % pacientů dostávalo 5 mg/kg/8 týdnů, 30,8 % 10 mg/kg/8 týdnů, 13,5 % 10 mg/kg/6 týdnů a 11,3 % 10 mg/kg/4 týdny. Všechny 130 pacientů bylo switchováno na subkutánní infliximab CT-P13 SC v dávce 120 mg každé 2 týdny. U 11 % pacientů byl pozorován relaps, který vedl k eskalaci dávky na 240 mg každé 2 týdny subkutánně. Z těchto pacientů pak byla u 92 % pozorována klinická remise. Výsledky této studie svědčí podle prof. Zeissiga o tom, že switch z intravenózní formy infliximabu na subkutánní je jednoduchý a dobře přijímaný a že lze takto bezpečně převést i pacienty s intenzifikovaným režimem.

Infliximab CT-P13 SC u refrakterních pacientů s Crohnovou nemocí

Na sympoziu představila MUDr. Karin Černá první výsledky pilotního projektu probíhajícího v Klinickém centru ISCARE v Praze od ledna letošního roku – zahájena byla bezprostředně poté, kdy byl subkutánní infliximab CT-P13 SC schválen pro použití v klinické praxi.

Bylo zařazeno 32 pacientů s Crohnovou nemocí s těžkým průběhem a po selhání dvou a více předchozích biologických léků. Ke dni prezentace dat dosáhli všichni pacienti 14. týdne léčby, přibližně polovina je již léčena 30 týdnů (poslední pacienti dosáhnou této mety letos v prosinci) a roční zkušenosti bude možno hodnotit od února příštího roku.

MUDr. Černá uvedla, že na začátku a na konci studie pacienti podstupují endoskopické vyšetření se stanovením zjednodušeného endoskopického skóre SES-CD a vyšetření magnetickou rezonancí se stanovením skóre MaRIA. Nejméně třikrát během studie je pacientům prováděno i ultrasonografické vyšetření, probíhá pravidelný monitoring laboratorních markerů a pravidelné klinické

hodnocení. Na konci studie by měla být vyhodnocena i farmakoekonomická data související s podáváním subkutánního infliximabu.

Pacienti s Crohnovou nemocí, kteří byli do pilotní studie k podávání subkutánního infliximabu CT-P13 zařazeni, představují podle MUDr. Černé poměrně složitou populaci. Jedná se o mladé pacienty (medián věku 34,5 let) s poměrně dlouhou dobou trvání nemoci (medián 11 let). Naprostá většina jich onemocněla v mladém věku, 37,5 % již v dětství či dospívání. Přes 90 % má stenozující nebo penetrující formu choroby a přes 40 % má perianální onemocnění. Všichni za sebou již měli předchozí neúspěšnou léčbu terapeutickými monoklonálními protilátkami. U 28 % selhaly čtyři léky, více než polovina selhala na 3–4 předchozích biologických léčbách. Dvě třetiny v minulosti dostávaly intravenózní infliximab, u 85 % z nich byla nalezena pozitivita protilátek proti léku. U tří pacientů (15 %) byla v minulosti zdokumentována infuzní alergická reakce.

Jak vysvětlila MUDr. Černá, s ohledem na to, zda pacienti do studie vstupovali s protilátkami proti infliximabu, nebo ne, se v ISCARE rozhodli pro dvě terapeutická ramena. V prvním ($n = 15$) je podávána klasická intravenózní indukce dvěma infuzemi CT-P13 IV 5 mg/kg v rozmezí 14 dnů, následuje udržovací léčbou subkutánním infliximabem CT-P13 SC 120 mg každé 2 týdny. Z tohoto ramene vystoupili před 14. týdnem tři pacienti – dva v indukční fázi (jedna infuzní alergická reakce, jedna hospitalizace pro progresi ischemické choroby srdeční) a jeden pacient se v udržovací léčbě rozhodl, že mu intravenózní podávání vyhovuje více.

Ve druhém rameni jsou zařazeni pacienti, kteří vstupovali do studie s pozitivními protilátkami proti infliximabu ($n = 17$). Po vzoru zahraničních studií dostávali subkutánní infliximab CT-P13 SC již v indukci (120 mg ve čtyřech týdenních intervalech) a následovala subkutánní udržovací léčba, jak byla popsána výše. Toto rameno opustili čtyři pacienti

pro poměrně závažnou reakci oddálené přecitlivělosti – nešlo o lokální reakci v místě vpichu, ale o známky systémové alergické reakce s nástupem příznaků v horizontu 1–5 dnů. U tří pacientů v udržovací fázi bylo nutno intenzifikovat léčbu subkutánním infliximabem na 240 mg každé dva týdny (jedna oběžní dívka, dva pacienti s neuspokojivým klinickým efektem a nulovými hodnotami sérové koncentrace léčiva). Do hodnocení po 14 týdnech tedy dospělo v obou ramenech dohromady 25 z původních 32 pacientů.

Pokud jde o první předběžné výsledky, MUDr. Černá uvedla, že poněkud překvapivě zatím není do 14. týdne patrna signifikantní změna v Harvey-Bradshawově indexu – tím se pilotní studie v ISCARE zatím liší od obdobných španělských a britských studií, kde klinické zlepšení nastalo naopak jako jeden z prvních efektů. Vysvětlením podle MUDr. Černé může být, že se jedná o velmi komplikované pacienty, u nichž zlepšení může trvat déle.

V laboratorních markerech je naopak ve studii nástup účinku velmi rychlý a dramatický. V koncentraci C-reaktivního proteinu bylo dosaženo ve 14. týdnu signifikantního poklesu na hodnoty mediánu < 5 mg/l a u té části pacientů, kteří již dokončili 30. týden, pokles dále pokračuje k mediánu hodnot blízkému nule. Milým překvapením je podle MUDr. Černé i dynamika poklesu fekálního kalprotektinu. Po 14 týdnech je signifikantní i pokles zánětlivých parametrů detekovaných při ultrazvuku břicha.

Důležité jsou i dosavadní imunologické výsledky – dramatický vzestup úrodných sérových koncentrací infliximabu, a to až na hodnoty uspokojivé i u komplikovaných pacientů např. s perianální nemocí (ve 14. týdnu medián kolem 9 μ g/ml a ve 30. týdnu u části pacientů, kteří této časové hranice již dosáhli, > 18 μ g/ml). Zároveň je pozorován pokles protilátek proti infliximabu, již ve 14. týdnu je jejich medián u pacientů těsně nad hranicí positivity 4,5 ng/ml.

Mezi pacienty, kteří do studie vstupovali s negativními protilátkami proti infliximabu, nebyl zaznamenán ani jeden případ imunogenicity při subkutánním podávání infliximabu CT-P13 SC. A téměř u třetiny pacientů, kteří do studie naopak vstupovali s pozitivními protilátkami, dochází při léčbě subkutánně podávaným infliximabem k jejich poklesu až k sérokonverzi.

O biobetters u kulatého stolu

Součástí sympozia byla i diskuze o konceptu léků, které nejsou jen „biologicky podobné“ referenčním molekulám (biosimilars), ale mají i některé vlastnosti, které by je mohly činit „biologicky lepšími“ ve srovnání s originálem (biobetters).

Jak konstatoval doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., přednosta Farmakologického ústavu LF UP a FN Olomouc, jednou z možností, jak vyrobit „lepší kopii originálu“, je použít jinou lékovou formu, kterou původní lék nedisponuje. V případě infliximabu CT-P13 SC je to subkutánní podání.

Doc. Urbánek rovněž připomněl, že subkutánní aplikace monoklonálních protilátek je dnes preferovaná ve všech oborech medicíny. Má své výhody, protože je jednoduchá a časově nenáročná, a proto je pacienty zpravidla preferována. Jistými nevýhodami je bolestivost a reakce v místě vpichu. Zprvu byly obavy i z vyšší imunogenicity, potvrdilo se ale, že pro ni neexistuje jednotný vzorec. Liší se mezi látkami pravděpodobně v souvislosti s jejich chemickou strukturou a dalšími vlastnostmi. Výhody převažují nad riziky a vývoj směřuje k preferenci subkutánních aplikačních forem.

Některé léky snižují riziko imunogenicity už jen samotným subkutánním podáváním – předpokládá se, že to je jejich základní farmakokinetická vlastnost. Doc. Urbánek připomněl, že podle současné teorie se pro imunogenicitu otevírá okno příležitosti podle sérových koncentrací léku. Imunotoleranci tak mohou indukovat jak velmi nízké

dávky, tak stabilně vysoké koncentrace léku. A právě ty je možno se subkutánním infliximabem oproti intravenóznímu možno dlouhodobě dosahovat. V randomizované, multicentrické, otevřené studii fáze 1 už od 6. týdne (podání první infuze/první subkutánní injekce po indukci) měli pacienti užívající CT-P13 SC signifikantně vyšší a stabilnější koncentraci léčiva v séru oproti těm s intravenózním podáváním, u nichž se průměrné hodnoty setrvale držely pod hranicí účinné terapeutické koncentrace infliximabu 5 µg/ml. Po switchování na CT-P13 SC ve 30. týdnů i u těchto pacientů hladiny léku stouply a rychle se přiblížily hodnotám pacientů léčených od randomizace pouze subkutánním infliximabem.

Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., přednost Klinického centra ISCARE a primář Klinického a výzkumného centra pro střevní záněty, u kulatého stolu připomněl, že podle mezinárodního konsenzu expertů z ledna 2021 „je biobetter modifikovaná verze specifických biologických léků již schválených pro klinické užití, která vykazuje lepší klinickou efektivitu a lepší farmakologické vlastnosti, např. farmakokinetiku anebo farmakodynamiku v porovnání s originálním léčivem“ (*D'Amico F et al, Autoimmunity Reviews 2021*).

Jak uvedl prof. Lukáš, klinicky tuto definici vnímá tak, že o biobetter se jedná v případě, kdy lék splňuje obě uvedené podmínky současně. Lepší farmakologické vlastnosti jsou u CT-P13 SC již jasně prokázány, vyšší terapeutická efektivita je stále předmětem studia. „Domníváme se, že by tomu tak mohlo být, transponujeme to z našich předchozích poznatků. V našem pilotním projektu i v dalších studiích jisté náznaky jsou, ale robustní data o průkazu vyšší efektivity zatím k dispozici nemáme – na rozdíl od hematologů. Ti mají v klinické praxi obintuzumab, což je biosimilar anti-CD20 monoklonální protilátka rituximabu, u něhož byl již v kontrolovaných studiích potvrzen lepší efekt oproti referenční molekule v léčbě folikulárního lymfomu v podobě

prodloužení doby remise bez relapsu na 26,7 vs. 11,1 měsíce,“ řekl u kulatého stolu prof. Lukáš.

Překvapením, kterého se odborná veřejnost po 20 letech rutinního užívání infliximabu (intravenózně) dočkala, je podle prof. Lukáše významně nižší imunogenicitu jeho subkutánně podávané formy. „Až dosud jsme se domnívali, že chemická protilátka je imunogenní pro svou komponentu myší sekvence aminokyseliny ve struktuře imunoglobulinu. Nyní se tedy ukazuje, že je to irelevantní. To, co působí imunogenicitu, je velké kolísání hladin při intravenózním podávání – vysoký vzestup po infuzi následovaný poklesem až pod terapeutickou koncentraci. To u subkutánního podávání není,“ shrnul prof. Lukáš s tím, že koncept biobetters je slibnou možností, jak zlepšit dosavadní nedobré výsledky dlouhodobé biologické léčby.

U kulatého stolu nastínil i čtyři možnosti, jak co nejlépe využít CT-P13 SC v klinické praxi.

První, nejběžnější případ představují pacienti se zavedenou terapií intravenózním infliximabem, kteří jsou dlouhodobě stabilní, a cílem je jejich vyšší komfort plynoucí ze subkutánní aplikace v domácím prostředí, včetně vyšší bezpečnosti v čase různých epidemií. Tyto pacienty je možno i na dálku kontrolovat s využitím metod telemedicíny, např. domácího testu CalproSmart v kombinaci s internetovým dotazníkem.

Druhá příležitost pro subkutánní infliximab se otevírá u pacientů, kteří užívají jeho intravenózní formu v kombinaci s imunosupresivy, což zvyšuje riziko infekcí, event. nádorů. Jak již bylo v průběhu symposia řečeno, subkutánní CT-P13 SC brání rozvoji protilátek proti léku a zvyšuje sérovou koncentraci léčiva i bez přidání azathioprinu a dalších imunosupresiv.

Za třetí je subkutánní infliximab vhodný pro pacienty nově indikované k biologické léčbě.

Na vrcholu pomyslné pyramidy využití subkutánního infliximabu jako skutečného biobetters je za čtvrté jeho pou-

žití u pacientů, u nichž již v minulosti selhaly všechny jiné možnosti – tak jak to ověřuje i již citovaná pilotní studie v ISCARE.

Pohled na subkutánní infliximab v klinické praxi u kulatého stolu rozšířil i doc. MUDr. Pavel Drastich, Ph.D., z IKEM, Praha. Jak připomněl, řadu poznatků o přechodu z intravenózního na subkutánní podávání bylo možno získat paradoxně díky omezení zdravotní péče a hygienickým opatřením v době pandemie covidu-19. Z té doby pocházejí i data z Velké Británie, kde bylo od konce března do poloviny května 2020 na subkutánní léčbu infliximabem switchováno celkem 75 pacientů s IBD v klinické remisi. Většina z nich hodnotila tento krok pozitivně – zároveň se však ukázalo, že existuje určitá skupina pacientů „závislých“ na intravenózním podávání, která tuto formu i nadále preferuje, protože pro ně návštěva aplikačního centra představuje třeba určitý sociální prvek.

Doc. Drastich se vrátil i k již jednou citované Roblinově studii, která podle něj pomohla lépe uchopit otázku, kdy je během jednoho 14denního léčebného cyklu subkutánním infliximabem CT-P13 SC nejhodnější monitorovat sérové koncentrace léku. Během 120 vyšetření u 20 pacientů vyšlo najevo, že hladiny infliximabu byly stabilní ve všech časových bodech. Terapeutické monitorování lze tedy provést kdykoli, což je důležitý vzkaz do praxe.

Podobný praktický poznatek vybral i z výsledků francouzské studie REM-SWITCH recentně publikovaných v *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Analýza ukázala, že rizikovým faktorem relapsu po převedení na subkutánní infliximab s nutností navýšení jeho dávky na 240 mg každé 2 týdny byla situace, kdy u pacienta při subkutánním podávání infliximabu nedošlo ke zvýšení sérové koncentrace léku oproti (jakékoli) hladině naměřené při užívání intravenózního infliximabu. Od toho doc. Drastich odvozuje i domněnku, že cílové terapeutické koncentrace pro intravenózní

a subkutánní infliximab budou muset být pravděpodobně do budoucna definovány mírně odlišně.

Závěrem dodal zkušenosti z IKEM, kde od počátku letošního roku provádějí jednoduchý switch pacientů v hlu-

boké remisi. Dosud jich bylo na subkutánní infliximab CT-P13 SC převedeno 45 (29 s Crohnovou nemocí a 16 s ulcerózní kolitidou) s dobou trvání IBD 2,5–15,5 let. V sérových koncentracích léku před switchem a po něm došlo

v průměru k 4násobnému navýšení (z 4,7 na 20,1 mg/l).

Ing. Kateřina Michnová
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.
katerina.michnova@carecomm.cz

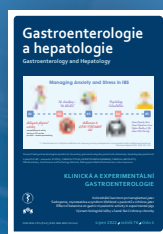
Care Comm s.r.o. nabízí předplatné následujících odborných titulů:



Florence
450 Kč/rok (6 čísel)



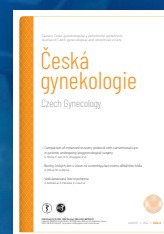
Cesk Slov Neurol N
875 Kč/rok (6 čísel)



Gastroent Hepatol
600 Kč/rok (6 čísel)



Klin Onkol
540 Kč/rok (6 čísel)



Ceska Gynekol
550 Kč/rok (6 čísel)



**Transfuzní
Hematol Dnes**
550 Kč/rok (4 čísla)



**Otorinolaryngol
Foniatr**
825 Kč/rok (4 čísla)



Acta Chir Plast
957 Kč/rok (4 čísla)



Rehabil Fyz Lek
600 Kč/rok (4 čísla)

Předplatné objednávejte na predplatne@carecomm.cz.
Více informací naleznete na www.carecomm.cz.



Care Comm
we care...

CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY



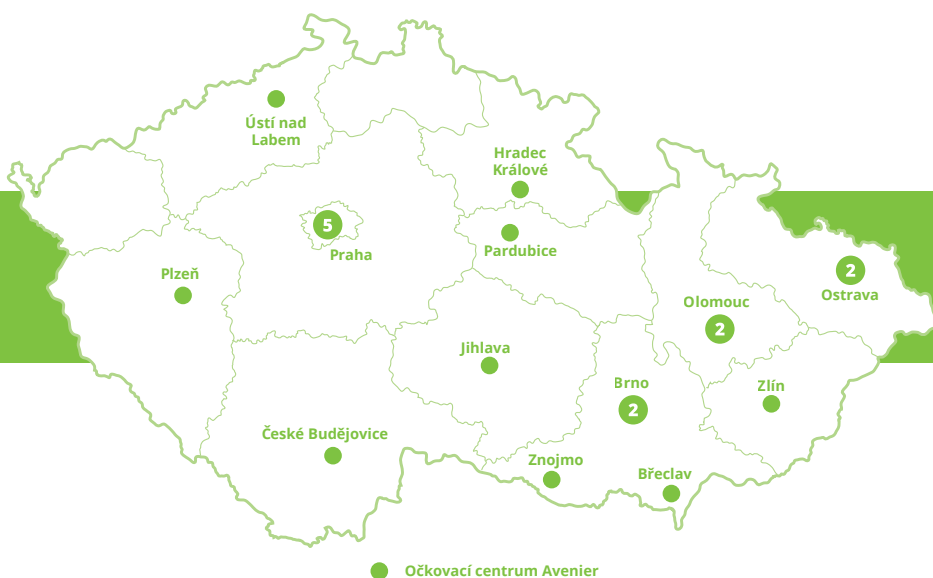
www.ockovacentrum.cz



Najdete nás po celé ČR



545 123 321



AVENIER

Výhody naší služby

- online/telefonické objednání na přesný termín návštěvy očkovacího centra
- možnost platby kartou, poukázkami i benefičními kartami
- e-mailové upozornění na končící účinnost očkování
- bezplatné vystavení očkovacího průkazu
- sestavení očkovacího plánu před cestou
- komunikace přes zákaznickou linku
- elektronický očkovací průkaz



CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY AVENIER

BRNO, OC LETMO, NÁDRAŽNÍ 2A • BRNO, OC CAMPUS, NETROUFALKY 5/797 • BŘECLAV, POLIKLINIKA BŘECLAV, BRATŘÍ MRŠTÍKŮ 38 • ČESKÉ BUDĚJOVICE, OC IGY, PRAŽSKÁ 1247/24 • HRADEC KRÁLOVÉ, ŽELEZNIČNÍ POLIKLINIKA, VEVEŘKOVA 1631/5 • JIHLAVA, POLIKLINIKA DORADUS, MRŠTÍKOVA 1133/30 • OLOMOUČ, POLIKLINIKA OLOMOUČ, TRÍDA SVOBODY 32 • OLOMOUČ, WOLKEROVA 1210/27 • OSTRAVA, HORNICKÁ POLIKLINIKA, SOKOLSKÁ TRÍDA 81 • OSTRAVA, POLIKLINIKA HRABŮVKA, DR. MARTÍNKA 7 • PARDUBICE, POLIKLINIKA HELP, KARLA ŠÍPKA 282 • PLZEŇ, LÉKAŘSKÝ DŮM RONDEL, LOCHOTÍNSKÁ 18 • PRAHA 1, POLIKLINIKA REVOLUČNÍ, REVOLUČNÍ 765/19 • PRAHA 2, 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, STUDNÍČKOVA 7 • PRAHA 4, POLIKLINIKA BUDĚJOVICKÁ, ANTALA STAŠKA 80 • PRAHA 5, ŽENSKÉ DOMOVY, OSTROVSKÉHO 253/3 • PRAHA 6, VELESLAVÍNSKÁ 150/44 • ÚSTÍ NAD LABEM, POLIKLINIKA DOCTUS, MASARYKOVA 94 • ZLÍN, ZLÍNSKÁ POLIKLINIKA, TRÍDA T. BATI 3705 • ZNOJMO, KHS ZNOJMO, MUDR. JANA JÁNSKÉHO 15

novinka

PERMISAN®

Každá tobolka Permisan® obsahuje 182 mg silice máty peprné.

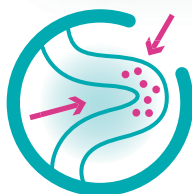


ZASE DOBŘE

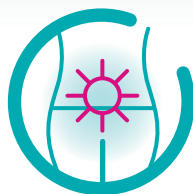
Rostlinný léčivý přípravek pro symptomatickou úlevu od

- nezávažných křečí gastrointestinálního traktu
- plynatosti
- bolesti břicha

vhodný i u pacientů se syndromem dráždivého tračníku. Přípravek je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 8 do 12 let.



Účinná látka se uvolňuje až ve střevě



Úleva od nadýmání a bolesti břicha



Pohodlné polykání



Bez cukru, lepku, barviv, laktózy a alkoholu



Dospělí a děti od 8 let

Zkrácená informace o přípravku Permisan®, 182 mg enterosolventní měkké tobolky

• **Složení:** Jedna tobolka obsahuje 182 mg (0,2 ml) *Mentha x piperita* L., aetheroleum (silice máty peprné). • **Indikace:** Rostlinný léčivý přípravek pro symptomatickou úlevu od nezávažných křečí gastrointestinálního traktu, plynatosti a bolesti břicha, i u pacientů se syndromem dráždivého tračníku. Přípravek je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 8 do 12 let. • **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí a starší pacienti: 1–2 tobolky maximálně 3krát denně. Děti od 8 do 12 let a dospívající starší 12 let: 1 tobolka maximálně 3krát denně. U dětí mladších 8 let se použití nedoporučuje. • **Délka léčby:** Tobolky přípravku Permisan® se mají užívat do vymizení příznaků, obvykle po dobu jednoho nebo dvou týdnů. V případě přetrvávajících příznaků je možné v užívání tobolek přípravku Permisan® pokračovat po dobu nejdéle 3 měsíců v jednom léčebném cyklu. • **Způsob podání:** Perorální podání. Permisan® se musí užívat 30 minut před jídlem s dostatečným množstvím tekutiny (nejlépe sklenicí studené vody). Tobolky se nesmí drtit nebo jinak narušit ani žvýkat. • **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo menthol nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater, cholangitida, achlorhydrie, žlučové kameny a jiná onemocnění žlučových cest. • **Zvláštní upozornění:** Tobolky přípravku Permisan® se mají polykat celé, tj. nemají se drtit (narušit) nebo žvýkat, protože by došlo k předčasnému uvolnění silice máty peprné, což může způsobit lokální podráždění ústní dutiny a/nebo jícnu. Pacientům, kteří již trpí pálením žáhy nebo hiátovou hernií, se při užívání silice máty peprné někdy tyto příznaky zhoršují. U těchto pacientů má být léčba ukončena. Během užívání tohoto přípravku je třeba se vyvarovat užívání jiných léčivých přípravků obsahujících silici máty peprné. Užívání přípravku Permisan® se nedoporučuje u dětí mladších 8 let, protože není k dispozici dostatek zkušeností. • **Interakce:** Požití potravy ve stejnou dobu může způsobit předčasné uvolnění obsahu tobolky. Jiné léčivé přípravky používané ke snížení množství žaludeční kyseliny, jako jsou blokátory histaminových H2 receptorů, inhibitory protonové pumpy nebo antacida, mohou způsobit předčasné rozpuštění enterosolventního obalu a je třeba se jim vyhnout. • **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání v těhotenství a během kojení se vzhledem k nedostatku údajů nedoporučuje. • **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nebyly provedeny žádné studie týkající se účinku na schopnost řídit a obsluhovat stroje. • **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: pyróza, perianální pálení, nauzea; méně časté: sucho v ústech; frekvence není známa: hypersenzitivita, anafylaktický šok, bolest hlavy, třes, ataxie, rozmazané vidění, bradykardie, zvracení, abnormální zápach stolice, erytematózní vyrážka, zánět žaludu penisu, dysurie, abnormální zápach moči. • **Předávkování:** Předávkování může způsobit závažné gastrointestinální příznaky, průjem, rektální ulceraci, epileptické záchvaty, ztrátu vědomí, apnoe, nauzeu a poruchy srdečního rytmu, ataxii a další poruchy CNS, pravděpodobně v důsledku přítomnosti mentholu. V případě předávkování je třeba žaludek vyprázdnit výplachem žaludku. V případě potřeby je nutné zajistit sledování spolu se symptomatickou léčbou. • **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

• **Druh obalu a velikost balení:** PVC/PVdC/Al blistry (30 tobolek v blistru). • **Velikost balení:** 30, 60 nebo 90 enterosolventních měkkých tobolek.

• **Držitel rozhodnutí o registraci:** Noventis, s. r. o., Filmová 174, 761 79 Zlín, Česká republika. • **Registrační číslo:** 94/108/20-C.

• **Datum první registrace:** 8. 2. 2022. • **Datum revize textu:** 8. 2. 2022.

Výdej léčivého přípravku není vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než léčivý přípravek doporučíte nebo předepíšete si, prosím, pečlivě přečtěte úplný souhrn údajů o léčivém přípravku. Podrobnější informace jsou dostupné také na adrese Noventis, s. r. o., Filmová 174, 761 79 Zlín, Česká republika, www.noventis.cz.

Určeno pro osoby oprávněné předepisovat a vydávat léky. | Reference: SPC přípravku Permisan®, 182 mg enterosolventní měkké tobolky

www.permisan.cz | www.noventis.cz



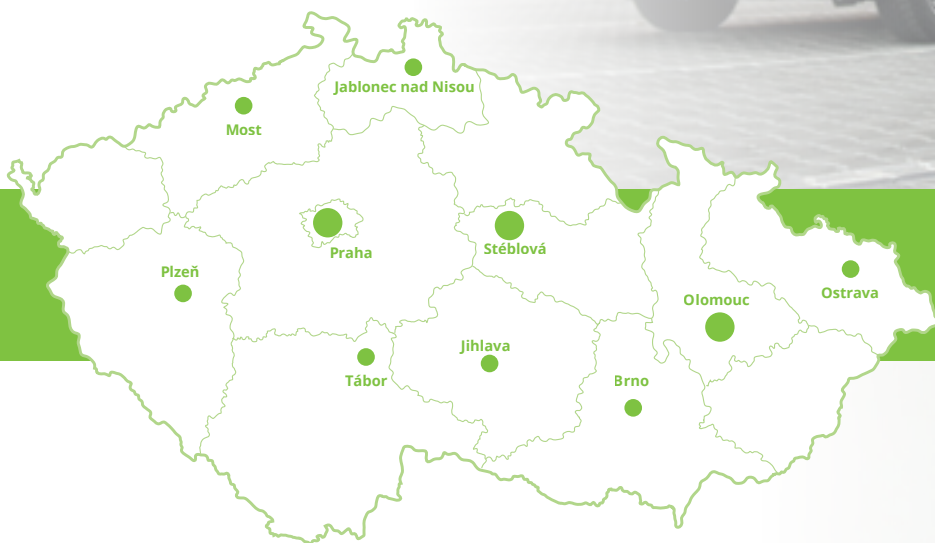
AVENIER



vakciny.avenier.cz



800 11 22 33



Jaké jsou výhody distribuce od Avenieru?

- největší distributor vakcín do ordinací všech lékařů v ČR
- distribuce centrových léčiv do specializovaných center a nemocnic po celé ČR
- kompletní nabídka všech vakcín na jednom místě
- dodání vakcín speciálně upravenými vozy, které splňují nejpřísnější normy pro rozvoz termolabilních látek
- nepřetržitý online monitoring teplot léčivých přípravků
- objednání online přes web **vakciny.avenier.cz** nebo na bezplatné zákaznické lince
- dodávky vakcín od 1 balení ZDARMA
- podpora při vykazování povinného očkování
- individuální přístup díky vyškoleným specialistům distribuce



DISTRIBUCE VAKCÍN DO ORDINACÍ